



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005120250/04, 29.06.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
29.06.2005

(45) Опубликовано: 10.03.2007 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: УЛОМСКИЙ Е.Н. и др. Восстановление нитропроизводных азоло[5,1-е][1,2,4]-триазинов. Химия гетероциклических соединений. (5), 1992, с.674-677. УЛОМСКИЙ Е.Н. и др. Нитроазины. Химия гетероциклических соединений. (11), 1987, с.1543-1550. РУСИНОВ В.Л. и др. Нитроазины. Журнал органической химии. 32(5), 1996, с.770-776. УЛОМСКИЙ Е.Н. и др. Нитроазины. (см. прод.)

Адрес для переписки:

620002, г.Екатеринбург, ул. Мира, 19, УГТУ-УПИ, центр интеллектуальной собственности, Т.В. Маркс

(72) Автор(ы):

Чупахин Олег Николаевич (RU),  
Русинов Владимир Леонидович (RU),  
Уломский Евгений Нарциссович (RU),  
Чарушин Валерий Николаевич (RU),  
Петров Александр Юрьевич (RU),  
Киселев Олег Иванович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

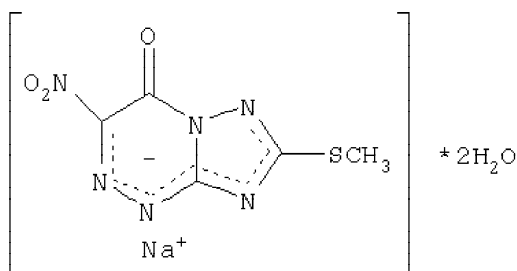
Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Уральский государственный технический  
университет-УПИ (RU),  
Общество с ограниченной ответственностью  
Научно-техническое предприятие "Лиганд" (RU)

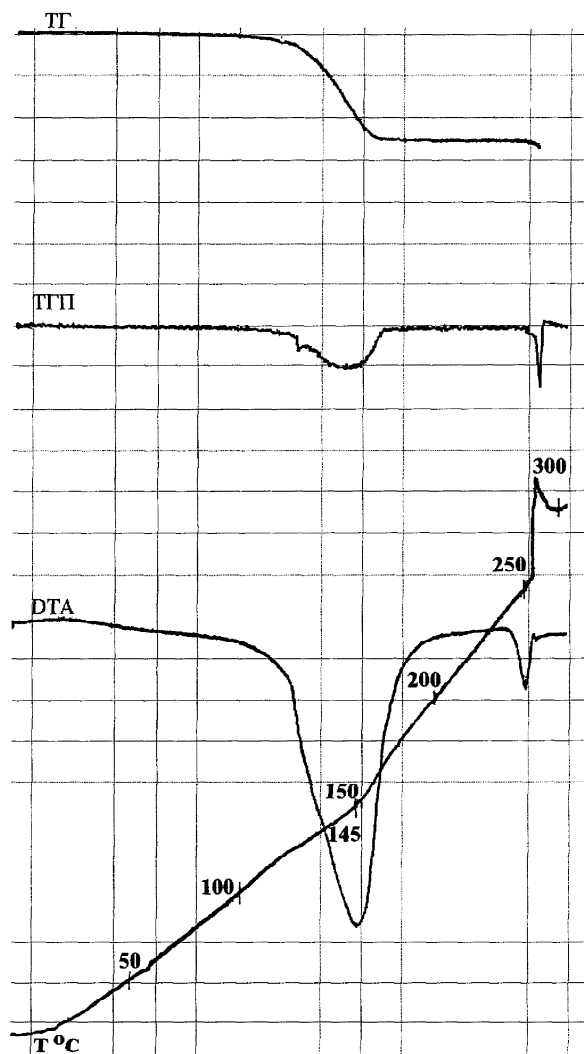
(54) НАТРИЕВАЯ СОЛЬ 2-МЕТИЛТИО-6-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[5,1-С]-1,2,4-ТРИАЗИН-7(4Н)-ОНА, ДИГИДРАТ, ОБЛАДАЮЩАЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биологически активных соединений, касается разработки нового вещества - натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-она, дигидрата и предназначено для лечения и профилактики заболеваний, вызываемых патогенными для человека и животных вирусами и имеющего формулу:

Описываемое соединение защищает от инфекций, вызываемых вирусами лихорадки долины Рифт. Особенно ценно, что соединение активно при лечебной схеме применения. Оно активно в отношении вируса ЗЭЛ, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса болезни Ауески, инфекционного ларинготрахеита птиц, вируса гриппа птиц, всего более 10 РНК и ДНК содержащих вирусов. 6 табл., 2 ил.





Фиг. 1

(56) (продолжение):

Химия гетероциклических соединений. (11), 1987, с.1543-1550. РУСИНОВ В.Л. и др. Нитроазины. Химия гетероциклических соединений. (11) (305), 1992, с.1555-1559. SU 1210416 A, 27.12.1999.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2005120250/04, 29.06.2005

(24) Effective date for property rights: 29.06.2005

(45) Date of publication: 10.03.2007 Bull. 7

Mail address:

620002, g.Ekaterinburg, ul. Mira, 19, UGTU-  
UPI, tsentr intellektual'noj sobstvennosti, T.V. Marks

(72) Inventor(s):

Chupakhin Oleg Nikolaevich (RU),  
Rusinov Vladimir Leonidovich (RU),  
Ulomskij Evgenij Nartsissovich (RU),  
Charushin Valerij Nikolaevich (RU),  
Petrov Aleksandr Jur'evich (RU),  
Kiselev Oleg Ivanovich (RU)

(73) Proprietor(s):

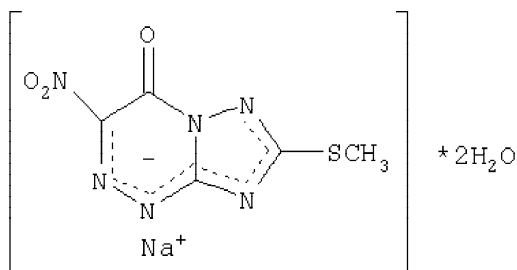
Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie  
vysshego professional'nogo obrazovaniya  
Ural'skij gosudarstvennyj tekhnicheskij  
universitet-UPI (RU),  
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju  
Nauchno-tekhnicheskoe predpriyatие "Ligand" (RU)

## (54) 2-METHYLTHIO-6-NITRO-1,2,4-TRIAZOLO[5,1-C]-1,2,4-TRIAZINE-7(4H)-ONE SODIUM SALT DIHYDRATE POSSESSING ANTIVIRAL ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, virology.

SUBSTANCE: invention relates to biologically active compounds and concerns the development of a novel substance - 2-methylthio-6-nitro-1,2,4-triazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine-7-(4H)-one sodium salt dihydrate of the formula:

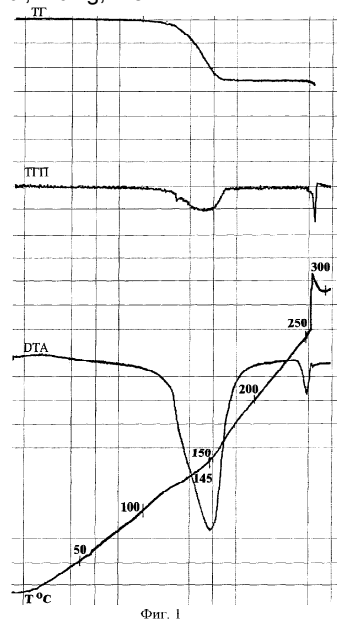


. This compound is designated for treatment and prophylaxis of diseases caused by viruses that are pathogenic form humans and animals. Proposed compound protects against infections caused by Rift Valley fever virus. Also, it shows activity against viruses of WEE(West Equine Encephalomyelitis), parainfluenza, respiratory-syncytium, Aujeszky's disease virus, avian infectious laryngotracheitis virus, avian influenza virus - totally against above 10 RNA-

and DNA-containing viruses. The proposed compound is active in curative schedule of its using that is especially valuable.

EFFECT: valuable medicinal properties of compound.

1 cl, 6 tbl, 2 dwg, 7 ex



1. Область техники, к которой относится изобретение.

Изобретение относится к области биологически активных соединений и касается натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрата, обладающей противовирусным действием, предназначенной для лечения и профилактики инфекционных заболеваний вирусной природы человека и животных. Изобретение может быть использовано в лечебных учреждениях, научно-исследовательских лабораториях, а также в животноводстве и птицеводстве.

Актуальность проблемы противовирусной терапии, в особенности в условиях быстрой мутации вирусов, выявления новых возбудителей опасных и медленных вирусных инфекций, вызывает постоянную потребность в новых средствах, которые бы обладали высокой активностью, продолжительным действием и низкой токсичностью.

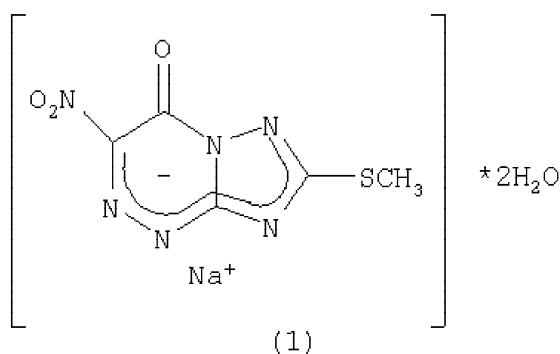
2. Предшествующий уровень техники.

В ряду конденсированных азолазинов имеются данные о противовирусном действии 6-нитро-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-онов в отношении вируса болезни Ауески (ВБА) [Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чупахин О.Н. и др. Химико-фармацевтический журнал. 1990, № 96, с.41-44]. Известно также противовирусное действие 4-алкилтио-5,7-дигидро-7-оксо-1,2,4-триазоло[4,3-с1]-1,2,4-триазинов [Cristescu C., Derivati de 5-охо-5,6-dihidro-s-triazolo(4,3-d)-as-triazina si procedeu pentru prepararea lor. Пат. СРР, кл. 12(С 07 d 55/10), № 56269, 13.03. 1974], а также - противоопухолевое действие имидазо[2,1-с]-1,2,3,5-тетразинов [Yongfeng W., Stevens M.F.G. Antitumor Imidazotetrasines. 35. New Synthetic Route to the Antitumor Drug Temozolomide. J. Org. Chem. 1997, vol. 62, №21, p.7288-7294]. В качестве прототипа наиболее подходящим является соединение - натриевая соль 6-нитро-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-она - проявившее противовирусное действие в отношении ВБА [Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чупахин О.Н. и др. Химико-фармацевтический журнал. 1990, № 96, с.41-44].

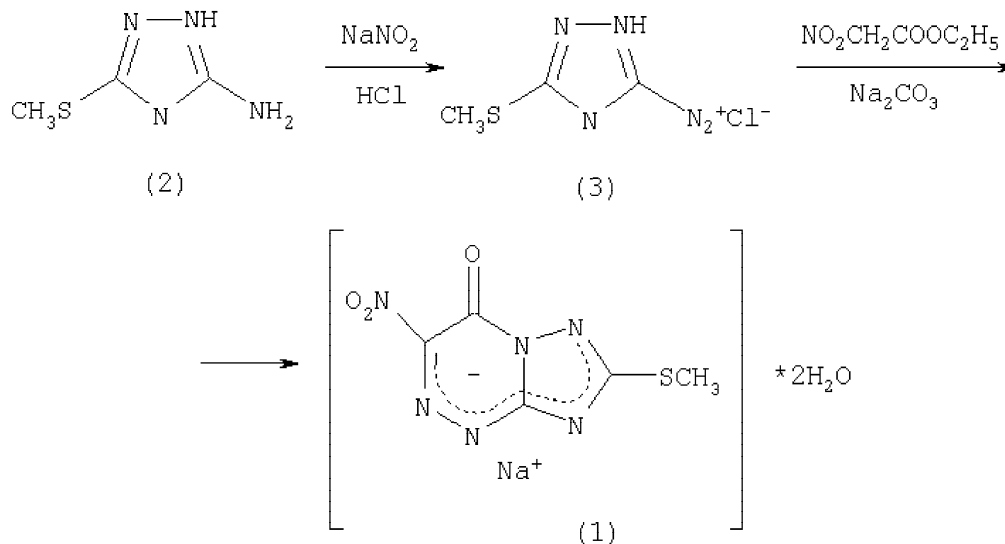
3. Раскрытие изобретения.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является нахождение нового химического соединения, обладающего широким спектром противовирусного действия, эффективного в отношении РНК и ДНК содержащих вирусов.

Указанный технический результат достигается тем, что согласно изобретению, предложено новое соединение - натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрат, обладающее противовирусной активностью и имеющее формулу 1



Натриевую соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло [5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрата (1) получают конденсацией соли диазония (3), получаемой диазотированием 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазола (2), с этилнитроацетатом в щелочной среде.



Заявляемое соединение представляет собой желтое кристаллическое высокоплавкое, растворимое в воде, метаноле, ацетоне, диметилформамиде, диметилсульфоксиде, малорастворимое в метаноле, нерастворимое в бензоле, хлороформе и большинстве апротонных растворителей.

Данные элементного анализа и ЯМР-спектроскопии полностью соответствуют приписываемому строению. Присутствие в заявляемом соединении двух молекул воды подтверждается данными дериватографии (фиг.1, 2).

Фиг.1. Термограмма натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрата.

Фиг.2. Убыль массы натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрата при нагревании.

Для отрыва воды из натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрата вещество необходимо длительное время нагревать при 150°C в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Безводный препарат на воздухе моментально поглощает влагу и при обычных условиях и за 2-3 ч полностью превращается в дигидрат.

Пример 1. Синтез натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло [5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрата (1)

К охлажденному до 0°C раствору 13 г (0,1 моль) 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола в 16 мл азотной кислоты (d=1,4) и 100 мл воды добавляют раствор 8 г нитрита натрия в 50 мл воды в течение 15 мин, выдерживают 10 мин и вносят порциями охлажденную смесь 11 мл (0,1 моль) этилнитроацетата в 150 мл 2 М растворе карбоната натрия. Перемешивают 2 часа при 0-5°C, образовавшийся осадок отфильтровывают, последовательно кристаллизуют из 20%-ной уксусной кислоты, воды и сушат на воздухе. Выход: 21,2 г (74%).

Натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло [5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрат имеет следующие физико-химические характеристики: T<sub>пл</sub>>300°C; <sup>1</sup>H ЯМР спектр в DMSO-d<sub>6</sub> δ, м.д.: 2,52 (3H, с, SCH<sub>3</sub>), 4,76 (4H, уш.с., 2 H<sub>2</sub>O). Найдено: С - 20.83, Н - 2.62, N - 29.21, S - 11.54%. Брутто-формула - C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>5</sub>S. Вычислено: С - 20.98, Н - 2.47, N - 29.36, S - 11.20%.

Пример 2. Изучение противовирусного действия в отношении вируса венесуэльского энцефаломиелита лошадей (ВЭЛ) и Синдбис

Противовирусную активность и цитотоксическое действие заявляемого соединения изучали микрометодом в 96-луночных микропанелях в перевиваемой культуре клеток Vero в отношении вирусов ВЭЛ штамм 230 и Синдбис штамм EgA2-339, относящихся к роду альфавирусов. Множественность инфекции вирусов (м.и.) была 0,01 ТЦД<sub>50</sub>. Опыт учитывали через 72 часа до наступления 100% цитопатического эффекта (ЦПЭ) в лунках контроля вируса. ЦПЭ определяли по 4-крестовой схеме; 4+-100% деструкции клеточного монослоя, 3+-75%, 2+-26% деструкции (табл.1, 2).

Антивирусную активность изучали по снижению инфекционного титра (И.Т.) вируса ВЭЛ-230 и вируса Синдбис в культуре клеток Vero через 24 часа после заражения при инфицирующей дозе вируса 0.01 БОЕ/клетку. Результаты приведены в табл.2. Заявляемое соединение в концентрации 200, 12,5 мкг/мл снижало И.Т. вируса ВЭЛ-230 на 4,0, 1,9 Ig БОЕ/мл соответственно, а И.Т. вируса Синдбис на 3,9, 1,8 Ig БОЕ/мл соответственно. Соединение-прототип в концентрации 125, 6,25 мкг/мл снижало И.Т. вируса Синдбис на 3,0, 1,0 Ig БОЕ/мл соответственно, а И.Т. вируса ВЭЛ-230 на 3,3, 1,5 Ig БОЕ/мл соответственно. Ремантадин в концентрации 50, 25 мкг/мл снижал И.Т. вируса ВЭЛ-230 на 2,0, 1,4 Ig БОЕ/мл соответственно. ХТИ (химиотерапевтический индекс) соединений: описываемого - 20, прототипа - 12, ремантадина - 2.

Пример 3. Изучение антивирусной активности в отношении вируса западного энцефаломиелита лошадей (ЗЭЛ)

Заявляемое соединение вводили беспородным мышам массой 10-12 г перорально по 2-м схемам: I - профилактическая - за 24 часа, через 2, 24, 48, 72, 96 часов после инфицирования 10 ЛД<sub>50</sub> вируса, II схема - лечебная - вирус вводили через 2, 24, 48, 72, 96 часов после заражения той же инфицирующей дозой вируса.

Разовая доза соединений 50 мг/кг массы, соответствовала 1/32 ЛД<sub>50</sub> для этих соединений. Курсовая доза обоих соединений составляла 300-250 мг/кг массы в зависимости от применяемой схемы. Инфицирующая доза вируса ЗЭЛ 10 ЛД<sub>50</sub> в объеме 0,1 мл внутримышечно. Способ применения соединений пероральный. Как видно из таблицы 3, при лечебно-профилактической схеме введения (I) описываемого соединения защита составила 65%, средняя продолжительность жизни животных удлинена на 10 суток (табл.3). Процент защиты при применении лечебной схемы составил 60%, а средняя продолжительность жизни увеличилась на 5,9 суток. Соединение-прототип оказалось неэффективно в отношении ЗЭЛ.

Пример 4. Изучение противовирусного действия в отношении вирусов лихорадки долины Рифт (ЛДР)

Заявляемое соединение вводили беспородным белым мышам массой 6-8 г перорально по 2-схемам: I схема - лечебно-профилактическая (за 24 часа и через 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 суток после заражения той же инфицирующей дозой вируса). Разовая доза соединений 50 мг/кг массы, что соответствует 1/32 ЛД<sub>50</sub> этих соединений. Курсовая доза обоих соединений составляла 500-450 мг/кг массы в зависимости от применяемой схемы. Инфицирующую дозу вируса 10 ЛД<sub>50</sub> в объеме 0,2 мл вводили подкожно. Как видно из таблицы 4, при лечебно-профилактической схеме введения заявляемого соединения защита составила 90%, средняя продолжительность жизни леченных животных увеличилась на 12,2 суток. Процент защиты при применении лечебной схемы был несколько выше и равнялся 80%, а средняя продолжительность жизни увеличилась на 13,4 суток (табл.4).

Пример 5. Изучение противовирусной активности в отношении вируса парагриппа и респираторно-синцитиального вируса

Изучение противовирусной активности в отношении данных вирусов проводили в опытах на культуре ткани с использованием вируса парагриппа 3 типа (штамм НА-1) и респираторно-синцитиального вируса (штамм Лонг).

В каждый опыт включали 2 группы:

- 1) пробирки с культурой ткани, в которые вводили испытуемое соединение;
- 2) пробирки с культурой ткани, в которые вместо испытуемого соединения вводили питательную среду.

Установлено, что ингибция вируса парагриппа наблюдалась при использовании дозы препарата 500 мкг/мл, тогда как для ингибирования респираторно-синцитиального вируса достаточной была концентрация 60 мкг/мл (табл.5).

Пример 6. Изучение противовирусного действия в отношении вируса болезни Ауески, гриппа птиц и инфекционного ларинготрахеита птиц

Испытания проводили с вирусом гриппа птиц (ВГП) и инфекционного ларинготрахеита

птиц (ИЛТ) на 10-дневных куриных эмбрионах (КЭ) и вирусом болезни Ауески (ВБА) на культуре клеток куриных фибробластов (КФ).

При определении вирусстатического (ингибирующего) действия КЭ инфицировали вирусом ИЛТ в дозе 50-100 БОЕ<sub>50</sub>, а культуру клеток КФ-ВБА в дозе ТЦД<sub>50</sub> (тканевых цитопатических доз). Через 1-1,5 часа после заражения КЭ и КФ вносили испытуемое соединение в дозах 50, 100, 250 мкг/КЭ и инкубировали в термостате при 37,5°C КЭ в течение 120 часов до 100% образования бляшек на хориоаллантоисной оболочке (ХАО), а КФ - до четкого цитопатического действия в контроле. На каждую дозу изучаемого соединения брали по 10 КЭ или 4 флакона с КФ эксперименты проводили в 3-х повторностях.

Вирусстатическое действие определяли по разнице титров вируса в опыте и в контроле в КФ и по подавлению бляшкообразования в опыте и контроле с КЭ. Ингибирующее действие выражено в ТЦД<sub>50</sub> в КФ и в % подавления бляшек с КЭ. Контролем служили КЭ и КФ, зараженные вирусом, а также интактные КЭ и КФ.

При изучении вирулицидного действия (инактивирующего) заявляемое соединение смешивали с материалом, содержащим ВГП, и инкубировали при 37,5°C в течение 24 часов, после чего титровали на КЭ параллельно с контролем. Контролем служил вирусосодержащий материал, к которому вместо заявляемого соединения добавляли физраствор (плацебо) и интактные КЭВ. Вирулицидное действие определяли по разнице титров в опыте и контроле и выражали в ЭЛД<sub>50</sub> (эмбриональных летальных доз).

Установлено, что в опытах на КЭ с вирусом ИЛТ заявляемое соединение в дозе 500 мкг/КЭ подавляло развитие бляшек ХАО на 30% при 100%-ном образовании в контроле. В опытах на КЭ с ВБА заявляемое соединение в дозе 100 мкг/мл подавляло репродукцию вируса на 2,75, а в дозе 50 мкг/мл - 1,5 ТЦД<sub>50</sub>. В опытах на КЭ с ВГП заявляемое соединение в дозе 500 мкг/мл и при экспозиции 24 часа инактировало ВГП на 3,6 ЭЛД<sub>50</sub>.

Пример 7. Определение токсичности заявляемого соединения

Определение токсичности проводили на беспородных белых мышах массой 7-8 г в диапазоне концентрации 50-200 мг/кг (табл.6). Из табл.7 видно, что ЛД<sub>50</sub> натриевой соли 2-метилтио-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-она, дигидрата составляет 1400 мг/кг.

Изучение противовирусного действия заявляемого соединения (натриевой соли 2-метилтио-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрата) и сопоставление его с прототипом - натриевой солью 1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-она и используемым в медицинской практике препаратом "ремантадин" показало следующее.

1. В отношении вирусов ВЭЛ и Синдбис заявляемое соединение значительно превосходит ремантадин. В опытах на лабораторных животных заявляемое соединение обладает более сильным защитным эффектом, чем прототип.

2. Заявляемое соединение обладает более широким спектром противовирусного действия, чем прототип. Натриевая соль 2-метилтио-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрат защищает животных от инфекций, вызываемых вирусами лихорадки долины Рифт. Особенно ценно, что соединение активно при лечебной схеме применения.

Заявляемое соединение, в отличие от соединения-прототипа и ремантадина, активно в отношении вируса ЗЭЛ, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса болезни Ауески, инфекционного ларинготрахеита птиц, вируса гриппа птиц.

Таким образом натриевая соль 2-метилтио-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрат обладает более выраженным, чем прототип и ремантадин противовирусным действием. Заявляемое соединение имеет более широкий спектр биологической активности, чем соединение-прототип и используемый в медицинской практике препарат ремантадин.

Таблица 1

Противовирусная активность заявляемого соединения, прототипа и ремантадина в отношении вирусов ВЭЛ и Синдбис

соединение	МПК, мкг/мл	ВЭЛ-230		Синдбис		
		ЭД <sub>50</sub> , мкг/мл	ХТИ	ЭД <sub>50</sub> , мкг/мл	ХТИ	Р
Заявляемое	200	10,0	20	10,0	20	0,01
прототип	125	10,0	12	10,0	12	0,01

ремантадин	50	25	2	25	2	0,01			
МПК - максимально переносимая концентрация; ЭД <sub>50</sub> - минимальная концентрация, задерживающая развитие цитопатического эффекта (ЦПЭ) на 50%; ХТИ - химиотерапевтический индекс (МПК/ ЭД <sub>50</sub> ); Р - уровень достоверности.									
Таблица 2 Противовирусная активность заявляемого соединения, прототипа и ремантадина в отношении вирусов ВЭЛ и Синдбис									
соединение	МПК, мкг/мл	концентрация, мкг/мл	ВЭЛ-230			Синдбис			
			титр вируса, lg БОЕ/мл	сниж. титра, lg БОЕ/мл	ХТИ	титр вируса, lg БОЕ/мл	сниж. титра, lg БОЕ/мл	ХТИ	Р
заявляемое	200	200	5,5	4,0±0,06	16	6,0	3,9±0,14	16	0,01
		12,5	7,6	1,9±0,08		7,9	1,8±0,11		0,01
		0	9,3	9,5					
прототип	125	50	6,0	3,3±0,16	12	5,2	3,0±0,14	12	0,01
		5,12	7,8	1,5±0,06		8,0	1,0±0,08		0,01
		0	9,3	9,5					
ремантадин	50	50	7,3	2,0±0,11	2	7,5	2,0±0,08	2	0,01
		25	7,9	1,4±0,16		8,0	1,5±0,14		0,01
		0	9,3	9,5					
МПК - максимально переносимая концентрация; ХТИ - химиотерапевтический индекс (МПК/ЭД <sub>50</sub> ); Р - уровень достоверности.									

Таблица 3  
Влияние заявляемого соединения и прототипа на выживаемость белых мышей, зараженных вирусом ЗЭД

соединение	схема применения	курсовая доза, мкг/мл	относительная смертность <sup>а</sup>	защита, %	с.п.ж., сут.	увеличение с.п.ж., сут.	Р <sup>б</sup>
заявляемое	-24 +2	300	14/40	65	14,6	10,0	0,01
	+24 +48 +72 +96	250	16/40	60	10,5	5,9	0,01
	+4 +24 +48 +72 +96	0	40/40		4,6		0,01
прототип	-24	50	20/20	0	4,6	0	0,01
	+24 +48 +72 +96	200	19/20	5	5,0	0,4	0,01
		0	20/20		4,6		

а – выражается как отношение количества выживших белых мышей к количеству белых мышей в эксперименте;  
б – средняя продолжительность жизни; в – достоверность различия

Таблица 4  
Противовирусная активность заявляемого соединения при инфицировании белых мышей вирусом лихорадки долины Рифт

соединение	схема применения	курсовая доза, мкг/мл	относительная смертность <sup>а</sup>	защита, %	с.п.ж., сут.	увеличение с.п.ж., сут.	Р <sup>б</sup>
заявляемое	-24 +24 +48 +72 +144 +168 192 +216 +240	500	2/20	90	17,4	12,2	0,01
	+24 +48 +72 +144 +168 192 +216 +240	450	4/20	80	18,6	13,4	0,01
			20/20		5,2		

а – выражается как отношение количества выживших белых мышей к количеству белых мышей в эксперименте;  
б – средняя продолжительность жизни; в – достоверность различия



Таблица 5

Противовирусная активность заявляемого соединения в отношении вирусов парагриппа и респираторно-синцициального

вирус	доза соединения, мкг/мл	доза вируса, ТЦД <sub>50</sub>	опыт			контроль	
			всего пробирок	из них содержащих вирус	индекс защиты, %	всего пробирок	из них содержащих вирус
парагрипп	500	1-10	20	4	60	20	19
		10-100	20	16	15	20	13
респираторно-синтициальный	60	1-10	10	3	55	10	10
		10-100	10	10	10	10	10

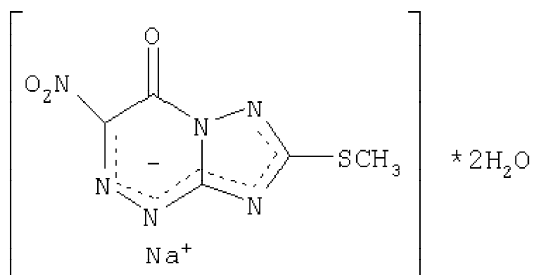
Таблица 6  
 Определение ЛД<sub>50</sub> заявляемого соединения при пероральном введении его белым мышам массой 7-8 г

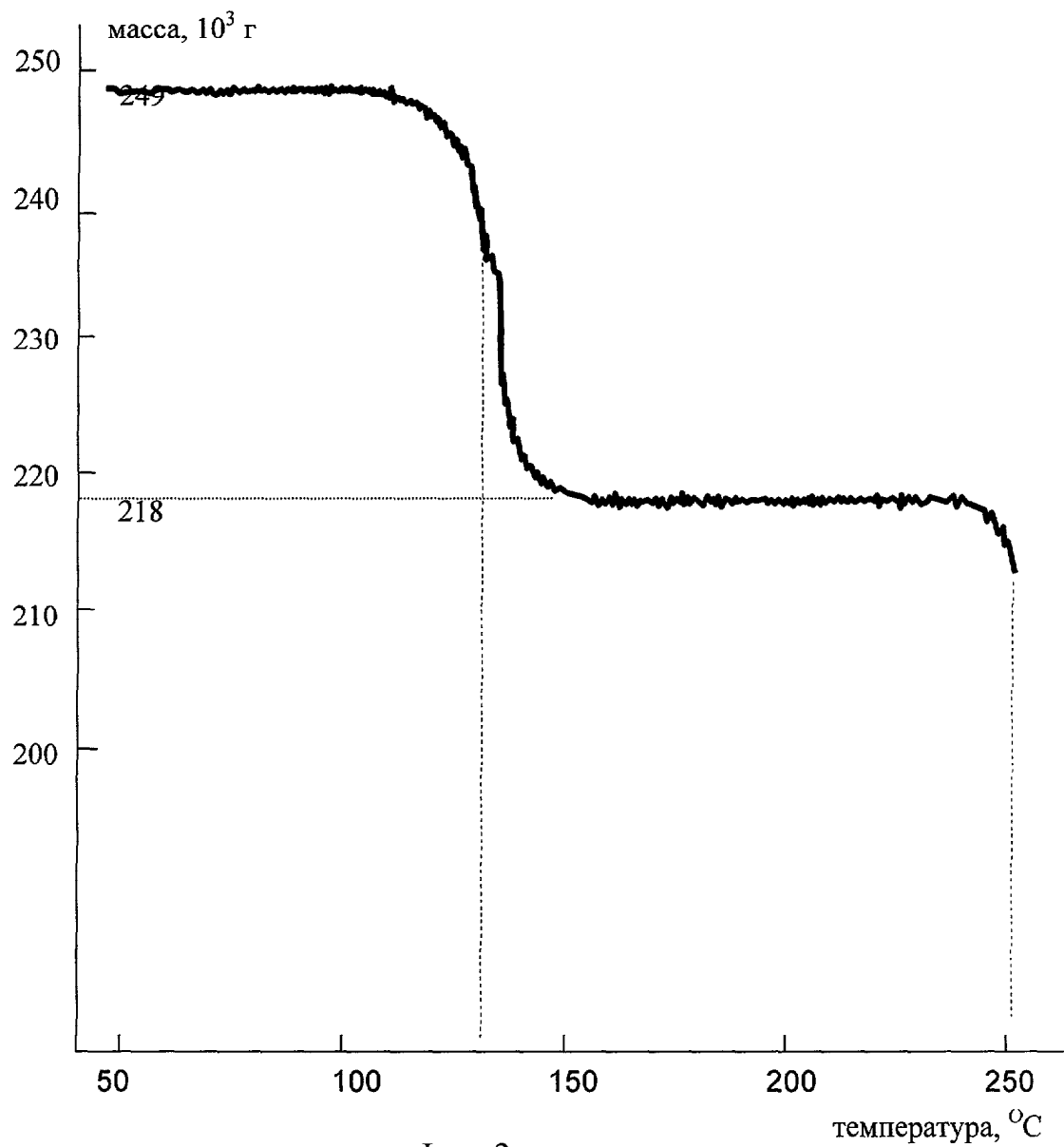
концентрация препарата, мг/кг	50	100	200	400	800	1400	2000
относительная смертность <sup>а</sup>	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	3/6	4/6

а - выражается как отношение количества павших белых мышей к количеству белых мышей в эксперименте.

### Формула изобретения

Натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрат, обладающая противовирусной активностью и имеющая формулу





Фиг. 2